El secuestro de la voluntad. Bases moleculares de los cambios plásticos en la adicción

Revisión

Resumen

Todas las drogas de abuso tienen en común la activación del sistema cerebral del placer. Los análisis imagenológicos han arrojado resultados de cambios estructurales en el cerebro de adictos a la cocaína e imágenes cerebrales en sujetos adictos muestran una disminución de la producción de dopamina que lleva a que la acción esté notoriamente amortiguada en relación con controles. Los estudios estructurales han mostrado reducciones de volumen de la sustancia gris y alteraciones circuitales de la sustancia blanca en el lóbulo frontal de adictos. La transición del uso recreativo a la adicción se asocia con cambios en la función de las neuronas que se acumulan con la administración repetida. La exposición crónica a la cocaína provoca aumentos de la arborización y de la densidad de las espinas dendríticas. El aumento de capacidad sináptica, ante el estímulo subcortical de una nueva presencia de la droga, toma el control de las funciones ejecutivas, «secuestrando» la capacidad de la voluntad consciente.

Palabras clave

adicción
cocaína
núcleo accumbens
circuitos del placer

Summary

The activation of of the brain pleasure system is common to all abuse drugs. Imaging analyses have shown structural changes in the brain of cocaine addicts and a reduction of dopamine production which causes attenuation of its action when compared to control subjects. Structural studies in these patients show gray matter reduction and circuitry changes in frontal lobe white matter. Transition from recreational use to addiction is associated with changes in neuronal function which accumulate with repeated administration. Chronic exposure to cocaine leads to an increase in arborization and density of dendritic spines. When faced with new subcortical presence of the drug, the increase of synaptic capacity takes control of executive functions, "sequestering" the capacity for conscious will.

Keywords

addiction
cocaine
nucleus accumbens
pleasure circuits

Autor

Federico Dajas
Médico psiquiatra. Investigador emérito, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable. https://orcid.org/0000-0002-2212-1482

Correspondencia:
Avda. Italia 3318, Montevideo, Uruguay.
fdajas@gmail.com

Nota: Este artículo fue aprobado por la editora Sandra Romano.
Recibido: 7 de octubre de 2023
Aceptado: 2 de agosto de 2024

Revisión

Introducción

La asociación de sensaciones placenteras a actividades como la alimentación o el sexo tuvo sin duda una importancia evolutiva fundamental en la historia del hombre, junto con un control por la voluntad en un contexto material y social determinado. A lo largo del tiempo, sin embargo, aparecieron sustancias capaces de evocar sensaciones placenteras o muy placenteras, fuera del contexto natural, con una intensidad capaz de superar la voluntad de límites, aunque generasen condiciones vitales muy adversas. Nos enfrentamos a la adicción.

La adicción se registra desde tiempos ancestrales y, por ejemplo, hace 4000 años los egipcios ya tenían su dios (Osiris) dedicado al vino y la adicción al alcohol ya existía también entre griegos y romanos.[1] Y nos enfrentamos a un problema individual y social de primera magnitud desde que las Naciones Unidas estiman que uno en doscientos individuos tiene problemas de drogas (en los Estados Unidos, 15 % de la población, 19 millones de personas[2]), que a su vez generan enormes costos para las personas afectadas, su familia, la comunidad y la sociedad en su conjunto.

Se ha tratado desde siempre de explicar cómo se establece la búsqueda de la sustancia de abuso más allá de la voluntad. ¿Pecado o enfermedad?, ¿tratamiento moral o médico?, ¿es clave la vulnerabilidad individual o lo son los aspectos psicológicos o sociales? son preguntas algunas de las cuales se hacen hasta el día de hoy[1] donde el DSM-5[3] se inclina claramente por los orígenes biológicos.

A pesar de tener mecanismos de acción y efectos farmacológicos dispares, las drogas de adicción causan efectos comunes después de la exposición tanto aguda como crónica. Son altamente gratificantes, lo que promueve la ingesta repetida que eventualmente lleva, en individuos vulnerables, a una pérdida de control sobre el uso. Todas las drogas también producen síntomas emocionales negativos similares tras la abstinencia, y la recaída incluso después de largos períodos de abstinencia. Hay acuerdo, tal cual se define en el DSM-5,[3] en que todas las drogas de abuso tienen en común la activación del sistema cerebral del placer (SCP). Pese a ello, la forma en que esta activación inicial conduce a los cambios plásticos que bloquean la voluntad no está tan generalmente aceptada.

Entre las diversas teorías que tratan de explicar los cambios plásticos, la teoría del proceso oponente fue desarrollada hace tiempo por Solomon *et al*.[4] como un paradigma explicativo que permite comprender fenómenos relacionados con la adicción.

La teoría postula que cuando se activa en el cerebro una respuesta afectiva hedónicamente positiva se inicia simultáneamente una respuesta hedónicamente opuesta. El propósito de esta respuesta oponente es contrarrestar la activación producida por la respuesta primaria y restaurar el estado inicial de homeostasis.

Según estos autores, el consumo de drogas induce de forma aguda un proceso primario asociado con la gratificación y el placer, que conduce a una mayor sensación de bienestar. Al mismo tiempo, desencadena un proceso contrario destinado a restaurar las funciones fisiológicas y cerebrales a su estado original. Este proceso oponente se caracteriza por estados que discrepan con los inducidos de forma aguda por la droga, resultando en una respuesta marcada por sensaciones desagradables, tanto psicológicas (por ejemplo, irritabilidad o depresión) como físicas (sudoración, sed, entre otras).

Por otro lado, Robinson *et al*.[5] sugirieron que los cambios que siguen al consumo repetido hacen que los individuos sean hipersensibles a las condiciones ambientales y señales asociadas con la recompensa de las drogas. Estos autores afirman que en presencia de señales ambientales asociadas con la droga, los individuos están involuntariamente motivados a invertir recursos y energía en buscar la sustancia, que se percibe como relevante o necesaria.

Esta teoría es muy interesante, ya que permite explicar el consumo de drogas cuando

el adicto está expuesto a entornos y señales asociadas con el consumo.

Por último, la teoría alostática expresa que los organismos vivos buscan regular y mantener activamente un ambiente interno estable, permitiéndoles adaptarse a los cambios en el entorno externo (homeostasis). El consumo de drogas y su abuso conducen a una activación del sistema de recompensa por encima de sus niveles «naturales», lo que hace que esta activación aberrante sea una amenaza para la homeostasis del sistema. Esto desencadena la activación de mecanismos correctivos que pretenden contrarrestar los efectos de la droga: por un lado, hay una pérdida de función de la recompensa, lo que resulta en un aumento en sus umbrales de activación y, por otro lado, hay hiperactivación del estrés o sistemas anti-recompensa (Koob *et al*.[6]).

Imagenología

Los análisis imagenológicos han arrojado resultados de cambios estructurales en el cerebro de adictos a la cocaína (AC), revisados recientemente.[7]

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha revelado una reducción del metabolismo cerebral regional en individuos con consumo prolongado de cocaína.[8] La resonancia magnética ha mostrado menores volúmenes de sustancia gris en la corteza temporal, la ínsula y el lóbulo paracentral en AC comparados con controles.[9]

La resonancia magnética funcional encontró que los individuos con antecedentes de abuso de múltiples sustancias tienen lóbulos frontales más pequeños que los controles,[10] con alteraciones cerebrales como activación reducida en la corteza cortical prefrontal y el cingulado anterior, que son responsables del control conductual y cognitivo.[11]

Las vías del placer y la dopamina

Pese a su diversidad, las sustancias que causan adicción (cocaína, heroína, opiáceos, nicotina, etc.) actúan, directa o indirectamente, a través de las «vías cerebrales del placer» (VCP), activando de diversas maneras la acción de la dopamina (DA).[12]

Las primeras evidencias de la relación de la DA con la generación de la sensación de placer o recompensa surgieron del clásico experimento de Olds *et al*.[13] en la década de los cincuenta, en el cual se evidenció que la autoestimulación en la rata en el núcleo accumbens (NA), en la vía dopaminérgica, a través de un electrodo vinculado a una pequeña palanca que el animal podía presionar generaba un estímulo repetitivo que podía llevar al animal a no detenerse, como si se estuviera generando un placer o bienestar. Estimulando otras regiones próximas se definieron VCP, compuestas por estructuras cerebrales que se encargan de mediar el proceso por el cual el cerebro asocia diversos estímulos (sustancias, situaciones, eventos o actividades) con un resultado positivo o deseable, lo que en última instancia lo lleva a buscar ese estímulo en particular.[14]

Las vías de dopamina y las drogas de adicción

Los axones provenientes de neuronas dopaminérgicas ubicadas en el área tegmental ventral (VTA), que hacen sinapsis en las neuronas del NA, constituyen el principal sustrato del efecto gratificante y se relacionan también con los sentimientos de recompensa y placer asociados con la alimentación, el sexo y otros estímulos placenteros. Tanto el NA como el estriado dorsal reciben densa inervación de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo y todas las drogas de abuso aumentan los niveles de DA;[15] este no es directo en todos los casos y se establece también a

través de conexiones indirectas (ácido gamma aminobutírico —GABA— y ácido glutámico).

La cocaína aumenta la DA bloqueando los transportadores sinápticos. El aumento de la concentración de DA que se muestra en estudios usando cocaína genera lo que se percibe como la euforia.[16] Se reveló luego que las neuronas dopaminérgicas del núcleo VTA y la amígdala son importantes para el pico de placer inducido por la cocaína y que la amígdala y el NA lo son para el deseo de más droga, que se vuelve más importante a medida que desaparece la euforia.[17]

Es la rápida llegada al cerebro (v. g.: vía intravenosa) pero no la concentración cerebral la que se asocia con el pico de euforia que se produce.[18] (Figura 1).

Aspectos receptoriales y circuitales

Luego del fuerte aumento de la acción de la DA en las primeras instancias de la toma, estudios posteriores de imágenes cerebrales en sujetos adictos muestran una disminución de la producción de DA. El aumento de DA en el transportador en la sinapsis provoca una disminución de la liberación.[20]

Ello lleva a que la liberación de DA en adictos a cocaína esté notoriamente amortiguada en relación con controles[21] (figura 2), lo que contribuiría a la disminución de la sensibilidad a los estímulos naturales y la búsqueda constante de las sustancias adictivas, que por ser más potentes logran un estímulo positivo, ahora no para la euforia sino para la sensación de normalidad.[21]

Figura 1 | Las vías cerebrales del sistema de recompensa[19]

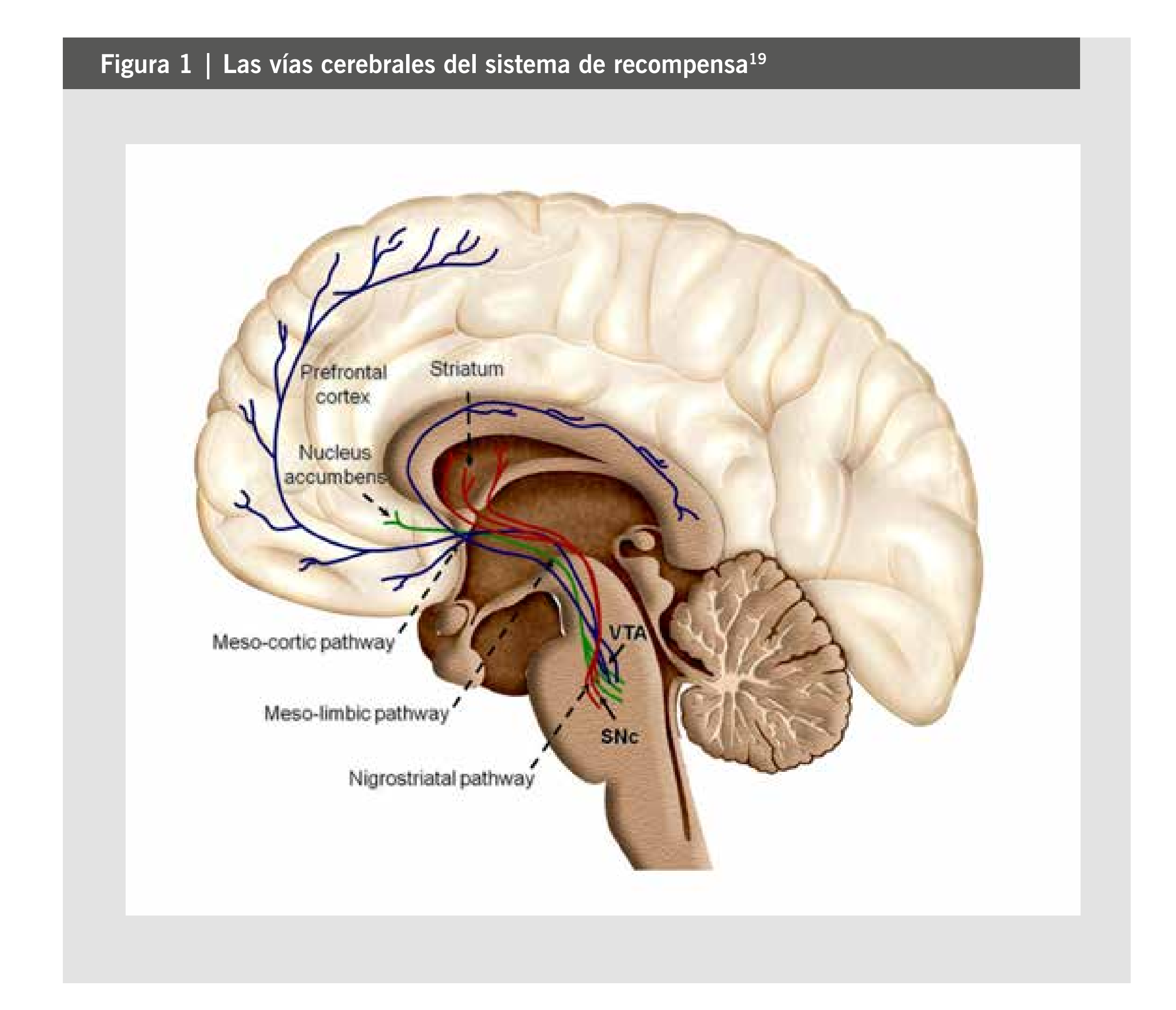
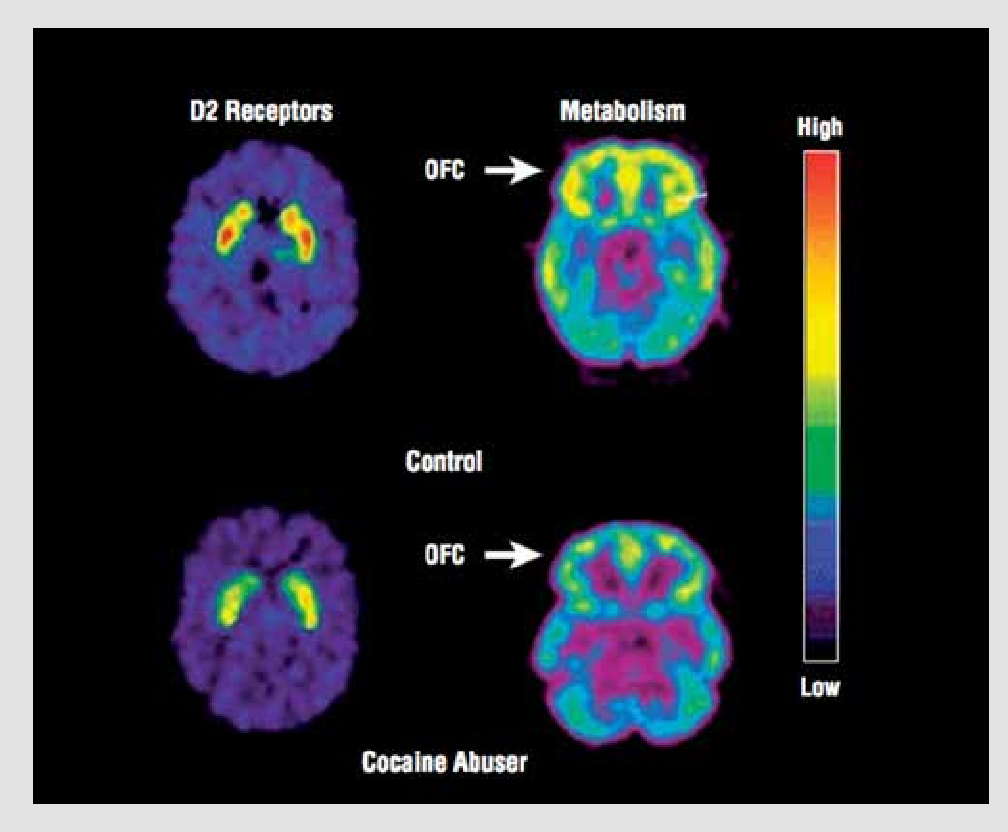


Figura 2 |



Estudios con tomografía de emisión de positrones (PET). Se observa la disminución de los receptores DA2 (coloración amarilla/rojiza) en el estriado y en la corteza prefrontal (coloración amarilla) en los adictos a cocaína (cocaine abuser) en relación con controles.[21]

Se reconoce que existe una situación de vulnerabilidad para desarrollar adicción. Sin embargo, también existe una realidad de resiliencia en la que se ha visto, por ejemplo, que hijos de madres adictas tienen hasta un 35 % de resiliencia.[22, 23]

Una vez que se reconoce el aumento inicial de la actividad dopaminérgica posestímulo, ¿qué ocurre luego y cómo se llega a los cambios plásticos duraderos?

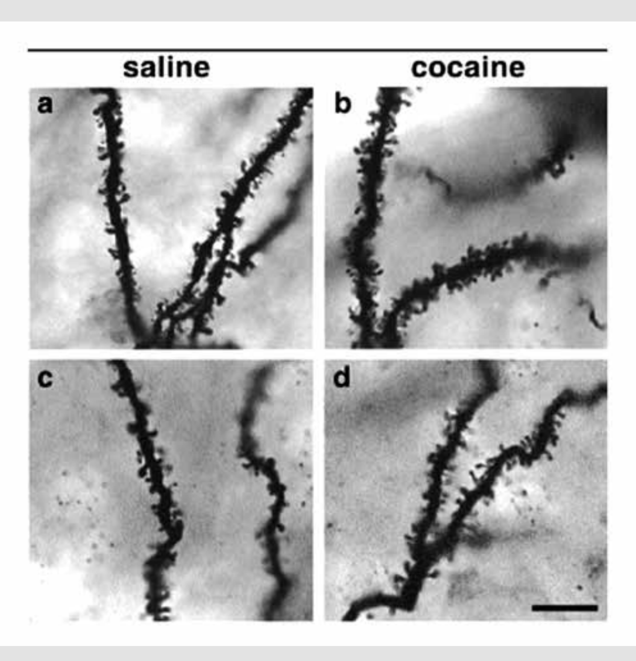
La cascada de señalización intracelular

La transición del uso recreativo a la adicción se asocia con cambios en la función de las neuronas que se acumulan con la administración repetida. De las diferentes acciones celulares crónicas provocadas por las sustancias adictivas, una de las más importantes proviene de *cambios morfológicos* observados en NA y neuronas piramidales corticales prefrontales.[12, 24]

Dado que las espinas dendríticas son el sitio principal de entrada excitatoria en la mayoría de las neuronas, los cambios duraderos en la actividad sináptica van acompañados de

* VCP incluye el área tegmental ventral, el estriado ventral (es decir, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio), el estriado dorsal, la sustancia negra, la corteza prefrontal, corteza cingulada anterior, corteza insular, hipocampo, hipotálamo, tálamo núcleo subtalámico, globo pálido, pálido ventral, amígdala. Se le llama así por el aspecto que presenta en la microscopía electrónica.

Figura 3 |



Arborizaciones dendríticas de una neurona espinosa del núcleo accumbens antes y después de tomar cocaína crónica. Tomado de Norrholm *et al*. Cocaine-induced proliferation of dendritic spines in nucleus accumbens is dependent on…, *o. cit*.

alteraciones en la forma, tamaño y número de estas espinas.[25]

La exposición crónica a la cocaína provoca aumentos de la arborización y de la densidad de las espinas dendríticas.[26] (Figura 3).

La clave para comprender los efectos plásticos es conocer el rol regulador de las espinas dendríticas del NA. Este actúa como integrador de las aferencias corticales prefrontales y las provenientes del núcleo VTA de neuronas dopaminérgicas. Estas envían axones al NA que hacen sinapsis en las espinas dendríticas de sus neuronas estando en la postsinapsis el comienzo de los cambios estructurales que los niveles aumentados de DA provocan.[27]

En la zona de sinapsis de las espinas, existe un *área densa postsináptica** que se caracteriza por ser una zona muy rica en proteínas —que pueden llegar hasta 400—. Esta zona es afectada por el aumento de la actividad sináptica causada por sustancias como la cocaína.

Desde que el recambio de proteínas es procesado por el sistema proteosoma/ubiquitina se ha demostrado que este es claramente afectado, afectando a su vez el metabolismo de proteínas en general.[28]

Estos cambios son la base de la plasticidad estructural que modifica la espina, fortaleciendo la excitabilidad sináptica y a su vez las espinas se hacen más numerosas y grandes.[27]

La regulación de factores de transcripción es el mecanismo por el cual los cambios en los genes ocurren en el cerebro adulto. Precisamente, la adaptación molecular mejor estudiada en la adicción es la estimulación mediada por el receptor D1 de proteínas **Δ**FosB (*AP-1 transcription factor subunit*), un regulador transcripcional que modula la síntesis de ciertas subunidades del receptor AMPA glutamato y enzimas de señalización celular.[29]

La cascada de señalización comienza en el receptor de dopamina D1 en el NA, cuya esti-

mulación resulta en la activación de proteínquinasas como la PKA,* la fosforilación por esta de CREB** y la inducción inmediata de productos génicos tempranos que promueven cambios neuroplásticos a corto plazo en respuesta a la administración aguda.[30]

A su vez, la tasa de expresión de un gen en particular está controlada por su ubicación dentro de los nucleosomas y por la actividad de la maquinaria transcripcional. Las perturbaciones repetidas de la transmisión sináptica y por lo tanto de proteínas quinasas o fosfatasas conducen por la exposición repetida a cambios en el estado de fosforilación de factores de transcripción.

El resultado final de estos cambios es el fortalecimiento de las estructuras sinápticas de la VCP.

Las vías de la voluntad

Por otro lado, la voluntad implica la capacidad de decidir y ordenar la propia conducta. La acción voluntaria es esencial a la naturaleza humana, habiéndose identificado redes de áreas cerebrales que incluyen el área motora, la corteza prefrontal anterior y la corteza parietal, que subyacen a la acción voluntaria. Las estructuras corticales involucradas en la toma de decisiones incluyen la corteza orbitofrontal (OFC), la corteza cingulada anterior (ACC) y la corteza prefrontal dorsolateral.

Estas áreas generan información para futuras acciones, la experiencia consciente de tener la intención de actuar y luego controlar las propias acciones.[31]

Las vías de la voluntad se integran en las neuronas piramidales prefrontales, en las espinas dendríticas de estas, regulando las funciones comportamentales ejecutivas. Pero algunas de estas espinas (en diferentes capas) se han desarrollado grandemente luego de uso crónico de sustancias, aumentando la capacidad sináptica, que, ante el estímulo subcortical de una nueva presencia de la droga de abuso, toman el control de las funciones ejecutivas, «secuestrando» la capacidad de la voluntad consciente. *Se ha establecido la adicción.*

Cambios estructurales

Casi todos los estudios que han examinado las diferencias cerebrales asociadas con el consumo de cocaína muestran cambios corticales dados por menos volumen en la totalidad o en partes de la corteza frontal, más específicamente, la corteza prefrontal ventromedial y la ínsula.[11]

Liu *et al*.[10] midieron los volúmenes de la corteza prefrontal y temporal anterior en un grupo de adictos que abusaban principalmente de cocaína. Los usuarios tenían un volumen de materia gris significativamente menor en la corteza prefrontal bilateral.

En sujetos con un diagnóstico de dependencia de cocaína, Franklin *et al*.[32] encontraron que la dependencia se asoció con una reducción del 5 al 11 % de la concentración de materia gris en la corteza ventromedial, orbitofrontal y temporal superior en comparación con los controles. El tiempo de consumo de cocaína se correlacionó negativamente con el volumen prefrontal.

Los estudios de resonancia magnética indican menos volumen en parte de la corteza prefrontal.[11]

La información anatómica se complementa por imágenes de tensor de difusión (DTI) que mide la microestructura de los tractos de fibra de materia blanca y una mayor anisotropía fraccional (AF) indica una mayor organización e integridad de las fibras.

Lim *et al*.[33] encontraron menor AF en la sustancia blanca frontal inferior de sujetos dependientes de cocaína en comparación con controles.

Dado que la dopamina es capaz de oxidarse y formar especies reactivas del oxígeno que alteran componentes celulares, como los lípidos, el ADN o las proteínas,[34] se ha postulado que existe una neurotoxicidad dopaminérgica. Otras hipótesis no han logrado fortaleza.

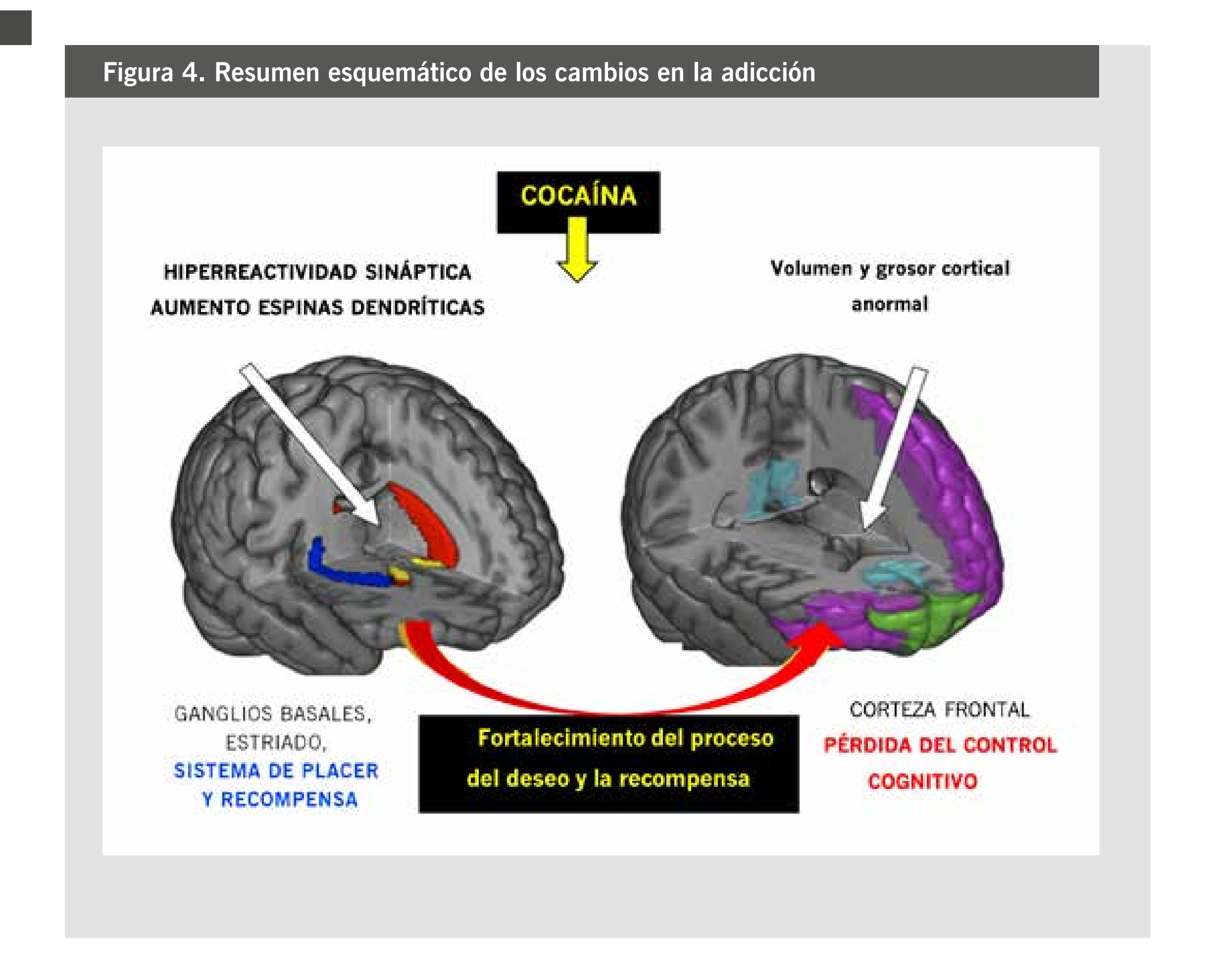
* cAMP-dependiente proteína quinasa.

** Elemento de respuesta del regulador transcripcional cAMP proteína de unión.

En suma, los estudios estructurales han mostrado reducciones de volumen de la sustancia gris y alteraciones circuitales de la sustancia blanca en el lóbulo frontal de adictos.

Estas alteraciones debilitan las funciones prefrontales, particularmente la organización de tareas ejecutivas, especialmente la instrumentación de la voluntad, perdiendo esta fortaleza y dejando lugar al manejo circuital, muy fortalecido por las sustancias de adicción (Figura 4).

Figura 4. Resumen esquemático de los cambios en la adicción



Referencias bibliográficas

1. **Nathan PE, Conrad M, Skinstad AH.** History of the concept of addiction. Annu Rev Clin Psychol. 2016;12:29-51. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093546
2. **Reinert M, Fritze D, Nguyen T.** The State of Mental Health in America 2023 [Internet]. Alexandria: Mental Health America; 2023, 38 pp. [Consulta: oct. 2023]. Disponible en: https://mhanational.org/sites/default/files/2023-State-of-Mental-Health-in-America-Report.pdf
3. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5 [Internet]. Arlington: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013, 492 pp. [Consulta: oct. 2023]. Disponible en: www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf
4. **Solomon RL, Corbit JD.** An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. Psychol Rev. 1974;81(2):119-45. doi: 10.1037/h0036128
5. **Robinson MJ, RobinsonTE, Berridge KC.** Incentive salience and the transition to addiction. In: Peter M. Miller, ed. Biological research on addiction, University of Michigan, Ann Arbor; Academic Press; 2013. Section II: Neuroscience. Chapter 39, pp. 391-99. doi: 10.1016/B978-0-12-398335-0.00039-X
6. **Koob GF, Le Moal M.** Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. Science. 1997;278(5335):52-8. doi: 10.1126/science.278.5335.52
7. **Murnane KS, Edinoff AN, Cornett EM, Kaye AD.** Updated perspectives on the neurobiology of substance use disorders using neuroimaging. Subst Abuse Rehabil. 2023;14:99-111. doi: 10.2147/SAR.S362861
8. **Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM, Telang F.** Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications. Arch Neurol. 2007;64(11):1575-9. doi: 10.1001/archneur.64.11.1575
9. **Dang J, Tao Q, Niu X, Zhang M, Gao X, Yang Z, *et al*.** Meta-analysis of structural and functional brain abnormalities in cocaine addiction. Front Psychiatry. 2022;13:927075. doi: 10.3389/fpsyt.2022.927075
10. **Liu X, Matochik JA, Cadet JL, London ED.** Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. Neuropsychopharmacology. 1998;18(4):243-52. doi: 10.1016/S0893-133X(97)00143-7
11. **Mackey S, Paulus M.** Are there volumetric brain differences associated with the use of cocaine and amphetamine-type stimulants? Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(3):300-16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.12.003
12. **Nestler EJ.** Is there a common molecular pathway for addiction? Nat Neurosci. 2005;8(11):1445-9. doi: 10.1038/nn1578
13. **Olds J, Milner P.** Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol. 1954;47(6):419-27. doi: 10.1037/h0058775
14. **Lewis RG, Florio E, Punzo D, Borrelli E.** The brain's reward system in health and disease. Adv Exp Med Biol. 2021;1344:57-69. doi: 10.1007/978-3-030-81147-1_4
15. **Yager LM, Garcia AF, Wunsch AM, Ferguson SM.** The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. Neuroscience. 2015;301:529-41. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.033
16. **Volkow ND, Michaelides M, Baler R.** The neuroscience of drug reward and addiction. Physiol Rev. 2019;99(4):2115-40. doi: 10.1152/physrev.00014.2018
17. **Nestler EJ, Malenka RC.** The addicted brain. Sci Am. 2004;290(3):78-85. doi: 10.1038/scientificamerican0304-78

18. **Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley JS, *et al*.** Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. Arch Gen Psychiatry. 1995;52(6):456-63. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950180042006
19. **Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M, Pöppel E.** Dopaminergic reward system: a short integrative review. Int Arch Med. 2010;3:24. doi: 10.1186/1755-7682-3-24
20. **McCann UD, Wong DF, Yokoi F, Villemagne V, Dannals RF, Ricaurte GA.** Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [11C]WIN-35,428. J Neurosci. 1998;18(20):8417-22. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-20-08417.1998
21. **Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM.** Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. Mol Psychiatry. 2004;9(6):557-69. doi: 10.1038/sj.mp.4001507
22. **Ersche KD, Meng C, Ziauddeen H, Stochl J, Williams GB, Bullmore ET, *et al*.** Brain networks underlying vulnerability and resilience to drug addiction. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(26):15253-61. doi: 10.1073/pnas.2002509117
23. **Becoña E.** Resiliencia y consumo de drogas: una revisión. Adicciones. 2007;19(1):89-101. doi: 10.20882/adicciones.326
24. **Silveira R, Siciliano J, Abo V, Viera L, Dajas F.** Intrastriatal dendrotoxin injection: behavioral and neurochemical effects. Toxicon. 1988;26(11):1009-15. doi: 10.1016/0041-0101(88)90199-7
25. **Bourne J, Harris KM.** Do thin spines learn to be mushroom spines that remember? Curr Opin Neurobiol. 2007;17(3):381-6. doi: 10.1016/j.conb.2007.04.009
26. **Norrholm SD, Bibb JA, Nestler EJ, Ouimet CC, Taylor JR, Greengard P.** Cocaine-induced proliferation of dendritic spines in nucleus accumbens is dependent on the activity of cyclin-dependent kinase-5. Neuroscience. 2003;116(1):19-22. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00560-2
27. **Spiga S, Mulas G, Piras F, Diana M.** The “addicted” spine. Front Neuroanat. 2014;8:110. doi: 10.3389/fnana.2014.00110
28. **Massaly N, Francès B, Moulédous L.** Roles of the ubiquitin proteasome system in the effects of drugs of abuse. Front Mol Neurosci. 2015;7:99. doi: 10.3389/fnmol.2014.00099
29. **Larson EB, Akkentli F, Edwards S, Graham DL, Simmons DL, Alibhai IN, *et al*.** Striatal regulation of ΔFosB, FosB, and cFos during cocaine self-administration and withdrawal. J Neurochem. 2010;115(1):112-22. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06907.x
30. **Russo SJ, Dietz DM, Dumitriu D, Morrison JH, Malenka RC, Nestler EJ.** The addicted synapse: mechanisms of synaptic and structural plasticity in nucleus accumbens. Trends Neurosci. 2010;33(6):267-76. doi: 10.1016/j.tins.2010.02.002
31. **Haggard P.** Human volition: towards a neuroscience of will. Nat Rev Neurosci. 2008;9(12):934-46. doi: 10.1038/nrn2497
32. **Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, *et al*.** Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. Biol Psychiatry. 2002;51(2):134-42. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01269-0
33. **Lim KO, Choi SJ, Pomara N, Wolkin A, Rotrosen JP.** Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. Biol Psychiatry. 2002;51(11):890-5. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01355-5
34. **Urigüen L, Callado LF.** Cocaína y cerebro. Trastor Adict. 2010;12(4):129-34. doi: 10.1016/S1575-0973(10)70025-8